

=> s 11

L2 1 JP54081299/PN

=> d bib, abs

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2003 THOMSON DERWENT on STN

AN 1979-58957B [32] WPIDS Full-text

T1 6-Formyl-5,8-di hydro-5-oxo pyrido-(2,3-d)-pyrimidine derivative preparation - by reacting 2-alkylmercapto-4-alkylamino-5-acetyl-pyrimidine with N,N-di substd. formamide and phosphorus tri chloride.

DC B02

PA (DAIT) DAITO KOEKI KK; (TEIJ) TEIJIN LTD

CYC 1

PI JP 54081299 A 19790628 (197932)\* <—

JP 56020314 B 19810513 (198123)

PRAI JP 1977-147233 19771209

AN 1979-58957B [32] WPIDS Full-text

ABSTRACT  
of JP 54 081299

AB JP 54081299 A UPAB: 19930901

Preparation of 2,8-disubstd.-6-formyl-5,8-dihydro-5-oxopyrido 2,3-d)pyrimidine derivs. of formula (III). comprises treating pyrimidine derivs. of formula (I) with N,N-disubstd. foramides of formula R4R5N.CHO (II) and PCl3. In the formulae, R1 is lower alkyl, R2 is -S-R3 (R3 is lower alkyl) or -NR'R" (R' and R" are lower alkyl; R' and R" bond each other to form 4-5C alkylene or 4C alkylene containing a hetero atom); R4 is lower alkyl; R5 is lower alkyl or phenyl. (III) give pyridopyrimidine carboxylic acid derivs. of formula (IV). by oxidising 6-formyl gp. of (III) to convert into carboxyl gp. (IV) has excellent action as antibacterial drug.

=> log h

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

956

1642

DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

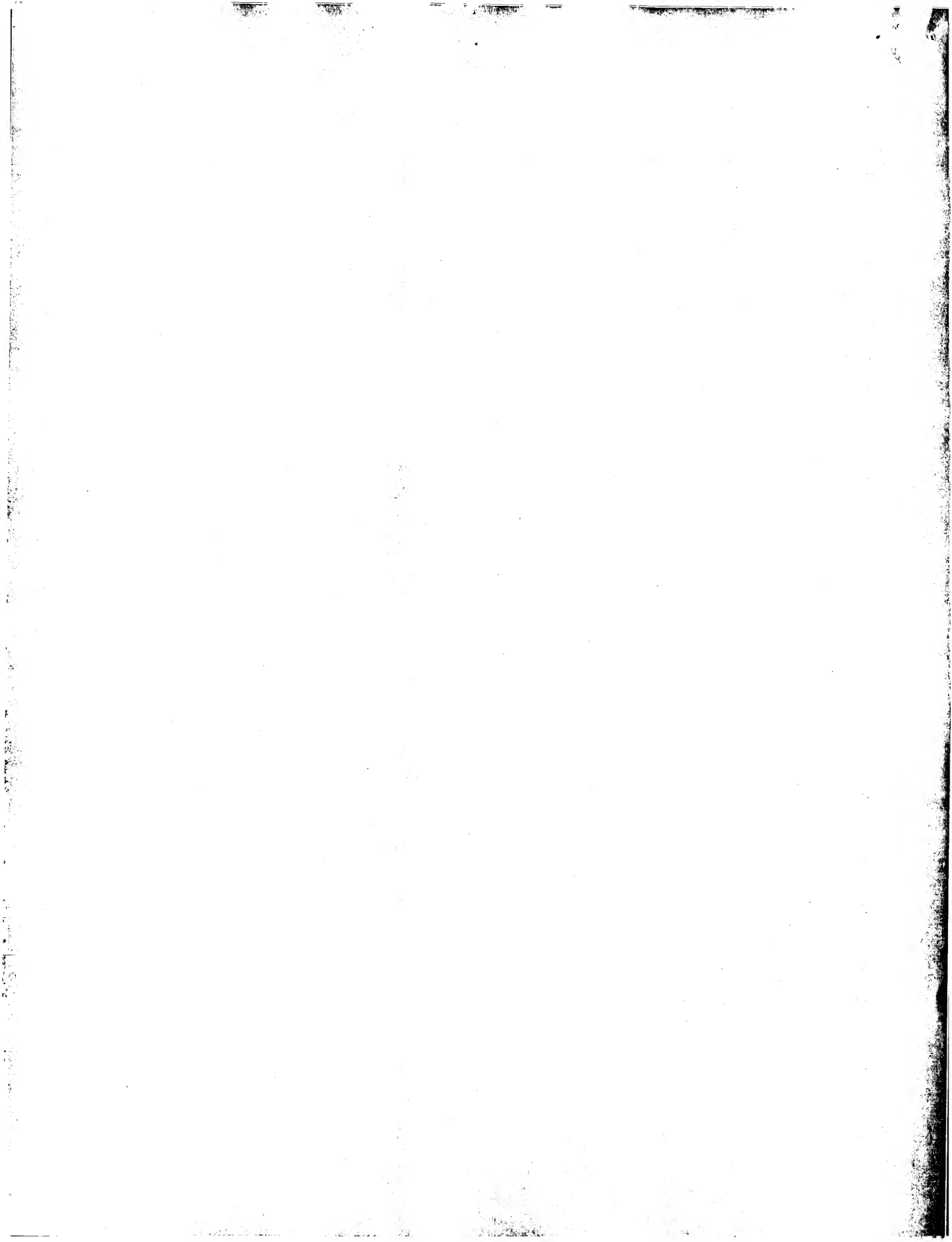
CA SUBSCRIBER PRICE

0

-91

SESSION WILL BE HELD FOR 60 MINUTES

STN INTERNATIONAL SESSION SUSPENDED AT 13:05:34 ON 22 OCT 2003



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 54-081299  
(43)Date of publication of application : 28.06.1979

(51)Int.Cl. : C07D471/04  
//C07D471/04  
C07D221/00  
C07D239/00 )

(21)Application number : 52-147233 (71)Applicant : DAITO KOEIKI KK  
TEIJIN LTD  
(22)Date of filing : 09.12.1977 (72)Inventor : MATSUMURA TAKUMI  
KAWAHARA HIROSHI  
WAKITA YOSHITAKA  
NARITOMO TATSUYUKI

## (54) PREPARATION OF 2,8-DISUBSTITUTED-6-FORMYL-5,8-DIHYDRO-5- OXOPYRIDO 2,3-D PYRIMIDINE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

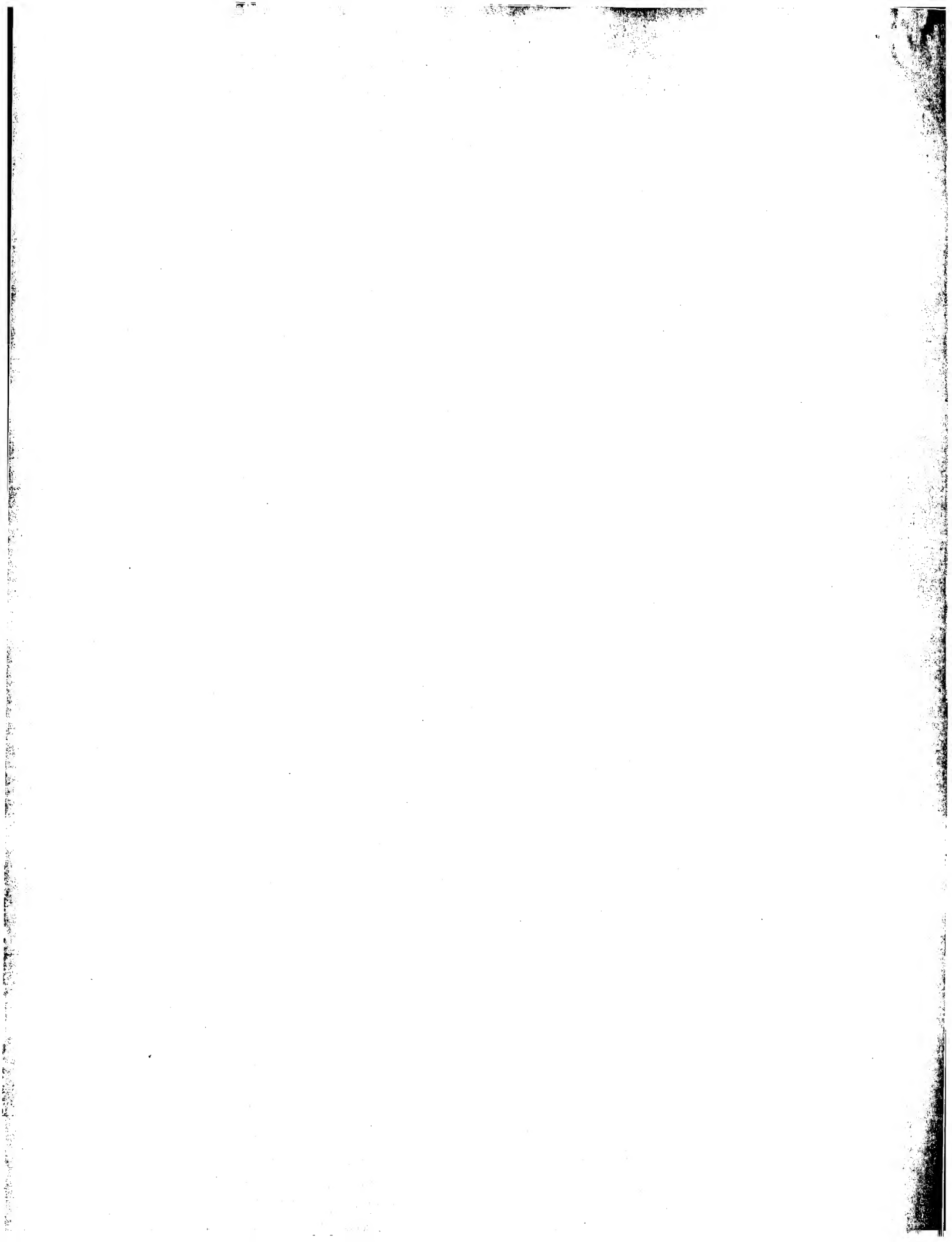
PURPOSE: To prepare the title compound useful as an intermediate for synthesis of pyridopyrimidine carboxylic acid derivatives having improved antibacterial actions, by reacting a novel pyrimidine derivative with a N,N-disubstituted formamide and phosphorus trichloride.

CONSTITUTION: A novel pyrimidine derivative of formula II: [R1 is lower alkyl group; R2 is -S-R3 (R3 is lower alkyl group) or -NR'R'' (R' and R'' are the same or different lower alkyl group)], derived form a compound of formula I, is reacted with a N,N-disubstituted formamide of formula III: (R4 is lower alkyl group; R5 is lower alkyl or phenyl group) and phosphorus trichloride to form a 2,8-disubstituted-6-formyl-5,8-dihydro-5-oxopyrido [2,3-d] pyrimidine derivative of formula IV.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]  
[Date of sending the examiner's decision of rejection]  
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]  
[Date of final disposal for application]  
[Patent number]  
[Date of registration]  
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]  
[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office



## ⑫公開特許公報(A)

昭54—81299

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 471/04 //  
(C 07 D 471/04  
C 07 D 221/00  
C 07 D 239/00)

識別記号 ⑤日本分類  
16 E 612

庁内整理番号 ④公開 昭和54年(1979)6月28日  
6736—4C

発明の数 1  
審査請求 未請求  
7242—4C  
6670—4C

(全 5 頁)

④ 2, 8-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体の製造法

①特 願 昭52-147233

②出 願 昭52(1977)12月9日

⑦発 明 者 松村巧

富山市草島441

同 川原博

高岡市横田本町7-12

⑦発 明 者 分田善孝

富士市東町3丁目5の4

同

成智達之

日野市多摩平3の18の4

①出 願 人 大東交易株式会社

富山市桜木町拾番拾号

同

帝人株式会社

大阪市東区南本町1丁目11番地

⑦代 理 人 弁理士 前田純博

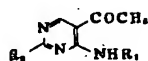
明 細 書

## 1 発明の名称

2, 8-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体の製造法

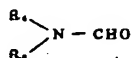
## 2 特許請求の範囲

下記式①



式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は-S-R<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>は低級アルキル基)または-N<R'<sub>2</sub>(R'は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただしR'とR'とは互いに結合して炭素数4〜5のアルケレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数6のアルケレン基を形成していてもよい)を示す。

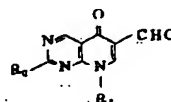
て表わされるピリミジン誘導体に、下記式②



式中 R<sub>2</sub>は低級アルキル基、R<sub>3</sub>は低級アルキル

基もしくはフェニル基を示す。

て表わされるN,N-ジ置換ホルミアミド類および三塩化リンを作用せしめることを特徴とする下記式③

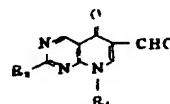


(式中 R<sub>1</sub>および R<sub>2</sub>は前記式①の定義と同じ)

て表わされる2, 8-ジ置換-6-ホルミル-5, 8-ジヒドロ-5-オキソピリド〔2, 3-d〕ピリミジン誘導体の製造法。

## 3 発明の詳細な説明

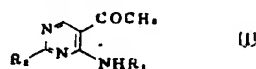
本発明は下記式④



式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は-S-R<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>は低級アルキル基)または-N<R'<sub>2</sub>(R'は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただしR'とR'とは互いに結合して炭素数6

～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成していてもよい)を示す。

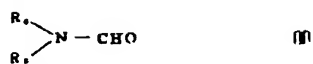
で表わされる2,8-ジ置換-6-ホルミル-5,8-ジヒドロ-5-オキソピリド〔2,3-d〕ピリミジン誘導体(以下これを“ピリドピリミジン誘導体”と略称することがある)の製造法に関する。さらに詳しく説明すると、下記式(I)



〔式中 R<sub>1</sub>と R<sub>2</sub>は前記式(II)の定義と同じ〕

で表わされるピリミジン誘導体を出発原料とする前記ピリドピリミジン誘導体の製造法に関する。

本発明で目的とする前記式(II)のピリドピリミジン誘導体は、その6位のホルミル基を酸化してカルボキシル基に変換することにより下記式(II)

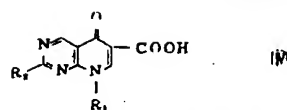


〔式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は低級アルキル基もしくはフェニル基を示す。〕

で表わされるN,N-ジ置換ホルムアミド類および三塩化リンを作用せしめることにより製得される。

本発明において“低級アルキル基”とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基の如き炭素数4以下のアルキル基と解されるべきである。好ましい低級アルキル基の例は、メチル基またはエチル基である。

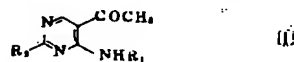
本発明の出発原料である前記式(II)のピリミジン誘導体において、R<sub>1</sub>は(II)-S-R<sub>1</sub>の低級アルキルメルカプト基または(II)-N<R<sub>1</sub>の第3級アミノ基で表わされるが、(II)の例としては、チオメチル基、チオエチル基、また(II)の例としては、ジメチルアミノ基、メチルフェニルアミノ基、ジエチルアミノ基、ピロリジル基、ピペラジル基、モルホリル基を挙げるこ



〔式中 R<sub>1</sub>と R<sub>2</sub>は前記式(II)の定義と同じ〕

で表わされるピリドピリミジンカルボン酸誘導体を与える。これは抗菌剤として優れた活性を有する化合物であることは既に公知である。

本発明によれば、前記式(II)で表わされるピリドピリミジン誘導体は、下記式(III)

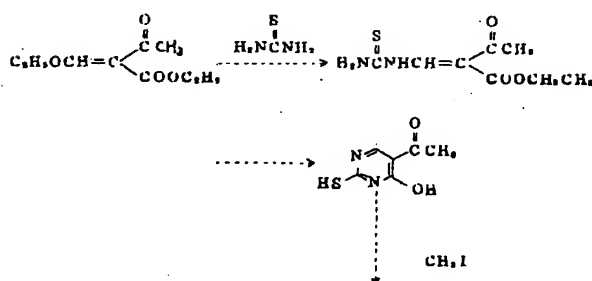


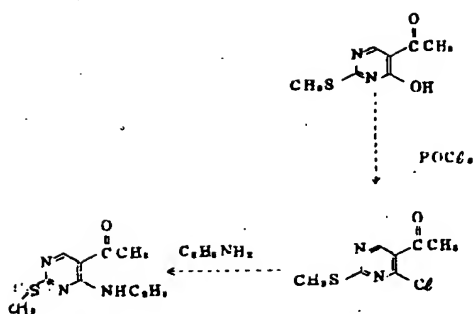
〔式中 R<sub>1</sub>は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は-S-R<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>は低級アルキル基)または-N<R<sub>2</sub>(R<sub>2</sub>および R<sub>2</sub>は同一もしくは異なる低級アルキル基、ただし R<sub>2</sub>と R<sub>2</sub>とは互いに結合して炭素数4～5のアルキレン基もしくはヘテロ原子1個を含む炭素数4のアルキレン基を形成していてもよい)を示す。〕

で表わされるピリミジン誘導体に、下記式(IV)

ができる。就中(II)としてはチオメチル基、(II)としてはピロリジル基またはピペラジル基が好適であり、特に本発明は R<sub>1</sub>が低級アルキルメルカプト基のものが、第3級アミノ基のものと比較して概して有利である。

本発明方法の出発原料である前記式(II)のピリミジン誘導体は、新規化合物であつて、本発明者らの一部によつて該ピリミジン化合物(II)およびその製造法は特開昭51-67062号として既に出願した。次に該ピリミジン誘導体の製造法の一例を、下記反応工程図により示す。





前記反応工程図は単に説明のためであつて、本発明の出発原料であるピリミジン誘導体(1)は、前記反応工程図によつて得られたものに限らず、他の方法によつて得られたものであつても何等差支えない。

本発明方法は、前記ピリミジン誘導体(1)に、前記式(II)のN,N-ジ置換ホルムアミドおよび三塩化リンを作用せしめるのであるが、N,N-ジ置換ホルムアミド(II)としては例えばジメチルホルムアミド、フェニルメチルホルムアミド、置換フェニルメチルホルムアミドなどが挙げられるが、ジメチルホルムアミドが経済的でしかも

行くと、ピリドピリミジン誘導体が高収率で得られる。

本発明方法は、例えば下記の方法により実施できる。(1)三塩化リンとN,N-ジ置換ホルムアミド(II)とを混合し、この混合物と、ピリミジン誘導体(1)またはこのN,N-ジ置換ホルムアミド溶液とを混合して適当条件下に反応させる方法、或いは(1)ピリミジン誘導体(1)をN,N-ジ置換ホルムアミドに溶解し、この溶液に三塩化リンを加えて適当条件下に反応させる方法などのいずれの方法により本発明方法を実施できる。

かくして反応終了後、反応混合物を水または氷水に注ぎ、析出した結晶を濾過して、目的とするピリドピリミジン誘導体(III)を得る。さらに濾液中に溶解している反応生成物を回収するために、クロロホルムの如きハロゲン化炭化水素などを抽出溶媒として用い、濾液からピリドピリミジン誘導体(III)を抽出し、しかる後抽出溶媒を留去すれば、残渣として粗結晶を得る。前記の如くして得た粗ピリドピリミジン誘導体(III)は、

入手容易であるので好ましい。かかるN,N-ジ置換ホルムアミド(II)は、前記ピリミジン誘導体(1)に対して少なくとも2モル倍使用するのが好ましく、少なくとも3モル倍使用するのが殊に有利である。その使用量の上限は特に限定されないが、本発明方法は、N,N-ジ置換ホルムアミド(II)を過剰量使用しその一部を溶媒として兼ねて反応を行うと一層便利である。

一方、三塩化リンは、前記ピリミジン誘導体(1)1モルに対して2~5モル、好ましくは2.2~4モルの割合で使用するのが望ましい。

本発明の反応は、水が実質的に存在しない系中で実施するのが副反応を抑制し目的とするピリドピリミジン誘導体(III)を高収率で得るために極めて望ましい。

反応は、10℃以上、好ましくは20℃以上、一方反応(1)の上は150℃以下しくは100℃が好ましいの温度で行うのが適切である。後に出発原料として前記式(1)におけるR<sub>1</sub>が-N<R<sub>2</sub>の第3級アルキルのものを使用する場合には、10℃~50℃、好ましくは20℃~50℃の範囲で反応を

例えばジメチルホルムアミドの如き溶媒で再結晶後、メタノールの如きアルコール、アセトンまたは水等で洗滌し、乾燥して精製ピリドピリミジン誘導体(III)を得る。

かくして本発明方法により得られたいピリドピリミジン誘導体(III)は、必要に応じて2位を他の置換基(ピロリジル基、ピペラジル基など)に交換してその6位のホルミル基を酸化することにより抗菌性を有する2,8-ジ置換-6-カルボキシ-5,8-ジヒドロ-6-オキソピリド(2,8- $\delta$ )ピリミジン誘導体を得ることができる。前記ホルミル基の酸化は、例えば本発明者らが別途提案した方法、すなわち(1)酸化剤またはクロム酸により酸化する方法、または(1)スルファミン酸の存在下亜塩酸酸塩で酸化する方法などにより行うことができる。

以下実施例を挙げて本発明を詳述する。

#### 実施例1

三塩化リン3.8gを氷冷し、これにジメチルホルムアミド5gを加し、次いで2-メチル

メルカプト-4-エチルアミノ-5-アセチル  
ビリミジン23gをジメチルホルムアミド20  
mlに溶解した溶液を滴加した。この混合物を  
50℃で4時間撹拌し反応せしめた後、氷水  
100mlに撹拌しながら注ぎ析出した結晶を  
採取し水洗した。又、母液をクロロホルムで抽出  
し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロ  
ロホルムを留去して得られた残渣にエーテルを  
加えて撹拌し、析出した結晶を採取した。この  
結晶に先の結晶を合わせて乾燥した後、ジメチ  
ルホルムアミドで再結晶し水洗し、乾燥後18  
gの2-メチルメルカプト-6-ホルミル-8-  
エチルアミノ-5,8-ジヒドロ-5-オキソ  
ビリド〔23-d〕ビリミジンを得た。この結  
果は出発原料に対し72%の収率に相当する。

融点 264~266℃

I.R.  $\nu_{C=O}$  1687 $cm^{-1}$ , 1630 $cm^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (ppm) 1.50 (t, 3H), 2.74 (s, 3H)

4.56 (q, 2H), 8.80 (s, 1H),

10.20 (s, 1H)

#### 実施例3

三塩化リン33gを氷冷し、これにジメチル  
ホルムアミド5mlを滴加し、次いで2-ピロリ  
ジール-4-エチルアミノ-5-アセチルビリミ  
ジン23gをジメチルホルムアミド20mlに溶  
解した溶液を滴下した。この混合物を室温で2  
日間撹拌し反応せしめた後、氷水100mlに撹  
拌しながら注ぎ、次いで炭酸水素ナトリウムで  
中和して析出した結晶を採取し水洗した。又、  
母液をクロロホルムで抽出し、水洗後、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留去して  
得られた残渣にエーテルを加えて撹拌し、析出  
した結晶を採取した。この結晶に先の結晶を合  
わせて乾燥した後、ベンゼン-メタノール(10  
:1)の混合溶液で再結晶して水洗し乾燥後  
13gの2-ピロリジール-4-エチルアミノ-  
5-アセチルビリミジンを得た。この結果は出  
発原料に対し48%の収率に相当する。

融点 227~230℃

I.R.  $\nu_{C=O}$  1680 $cm^{-1}$ , 1640 $cm^{-1}$

#### 実施例2

2-メチルメルカプト-4-エチルアミノ-  
5-アセチルビリミジン211g (0.10モル)  
をジメチルホルムアミド200mlに溶解し0℃  
に冷却した。次いで三塩化リン322g (0.24  
モル)を撹拌しながら45分間で滴加した。こ  
の混合物を15℃で1時間撹拌し、さらに50  
℃で4時間撹拌し反応せしめた後、氷水1ℓに  
撹拌しながら注ぎ、析出した結晶を採取し水洗  
した。又、母液をクロロホルムで抽出し水洗後  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留  
去して得られた残渣にエーテルを加えて析出し  
た結晶を集めて、先に得た結晶に加え乾燥した。  
この結晶をジメチルホルムアミドで再結晶して  
水洗し、乾燥後2-メチルメルカプト-6-ホ  
ルミル-8-エチル-5,8-ジヒドロ-5-オ  
キソビリド〔23-d〕ビリミジン162gを得  
た。

この結果は出発原料より65%の収率に相当  
する。

N.M.R.  $\delta$  (ppm):

1.44 (t, 3H), 1.95~2.20 (m, 4H),

3.50~3.90 (m, 4H), 4.24 (q, 2H),

8.20 (s, 1H), 9.24 (s, 1H),

10.30 (s, 1H)

#### 実施例4

2-ピロリジール-4-エチルアミノ-5-ア  
セチルビリミジン23g (0.010モル)をジ  
メチルホルムアミド20mlに溶解し0℃に冷却  
した。次いで三塩化リン32g (0.024モル)  
を撹拌しながら45分間で滴加した。この混  
合物を15℃で2日間撹拌し反応せしめた後氷水  
100mlに撹拌しながら注ぎ、次いで炭酸水素  
ナトリウムで中和し、析出した結晶を採取し水  
洗した。母液をクロロホルムで抽出し水洗した  
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルム  
を留去し残渣にエーテルを加えて析出した結晶  
を集めて先に得た結晶に加えて乾燥した。この  
結晶をジメチルホルムアミドで再結晶して水洗  
し乾燥後2-ピロリジール-6-ホルミル-8-



エチル-5-8-ジヒドロ-5-オキソピリド

(23-d)ピリミジン11ヲを得た。

この結果は出発原料より41%の収率に相当する。

特許出願人 大東交易株式会社

同上 代理人株式会社

代理人 弁護士 前田 祝



